

PREVENCIJA SIDEROPENIJE

JELENA ROGANOVIĆ*

Deficit željeza je najčešći oblik malnutricije u svijetu, koji posebice pogađa djecu predškolskog uzrasta i trudnice u slabije razvijenim zemljama. Željezo je esencijalan nutrijent neophodan za optimalno funkcioniranje brojnih organskih sustava. Sideropenična anemija je hematološka manifestacija uznapredovanog deficita željeza i najčešća bolest krvi u djece. Obzirom na važnu ulogu željeza u psihomotornom razvoju djeteta te moguće trajne neurološke posljedice u stanjima deficita u ranom djetinjstvu, izuzetna je odgovornost pedijataru u prevenciji, otkrivanju i liječenju djece sa sideropenijom. U radu su prikazani epidemiologija i etiologija sideropenije, homeostaza željeza, stanja s povećanim rizikom za razvoj sideropenije, dijagnostički postupci, principi prevencije i posljedice deficita željeza u djece. Dijagnostiku, prevenciju i liječenje sideropenije i sideropenične anemije u većini slučajeva može vrlo kvalitetno provesti pedijatar primarne zdravstvene zaštite držeći se jednostavnih navedenih preporuka.

Deskriptori: SIDEROPENIJA, ANEMIJA, PREVENCIJA, DIJETE

Skrćenice:

SZO = Svjetska zdravstvena organizacija; SA = sideropenična anemija; SAD = Sjedinjene Američke Države; HCP 1 = transportni protein za hem 1; DcytB = duodenalni enzim nalik citokromu B; DMT1 = dvovalentni transporter metalnih iona 1; UIBC = nezasićeni kapacitet vezivanja željeza; TIBC = ukupni kapacitet vezivanja željeza; TSAT = postotak zasićenja transferina željezom; sTfR = topljivi serumski transferinski receptor; MCV = srednji volumen eritrocita; MCHC = srednja koncentracija hemoglobina u eritrocitu; RDW = širina distribucije volumena eritrocita; CHr = sadržaj hemoglobina u retikulocitu; ESPGHAN-CoN = Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu - Ogranak Prehrane (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition - Committee on Nutrition)

Epidemiološki podaci

Deficit željeza (sideropenija ili hipoforemija) je najčešći nutritivni deficit u svijetu i značajan javnozdravstveni problem (1). Podaci o učestalosti deficita željeza i anemije uslijed deficita željeza

se razlikuju ovisno o definicijama i kriterijima koji se rabe za dijagnozu ovih stanja. Obuhvatan uvid problema omogućila je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), koja procjenjuje da 43% djece u svijetu ima deficit željeza. Prema Globalnoj bazi podataka o anemiji SZO 1993.-2005. (WHO Global Database on Anaemia 1993.-2005.), 24,8% svjetskog stanovništva ima anemiju zbog deficita željeza. Prevalencija sideropenične anemije (SA) je najviša u djece predškolskog uzrasta (47,4%). Druga po učestalosti je u trudnica (41,8%), zatim u žena u reproduktivnoj dobi koje nisu trudne (30,2%), slijede školska djeca (25,4%) i starije osobe (23,9%), a najniža je u muškaraca (12,7%). Deficit željeza je znatno učestaliji u nerazvijenim zemljama Afrike i jugoistočne Azije, u kojima dvije trećine djece predškolske dobi i žena ima SA.

Hrvatska s prevalencijom SA od 23,4% u predškolske djece (48.000 djece), 28,4% u trudnica (12.000 trudnica) i 17,5% u žena reproduktivne dobi koje nisu trudne (183.000 žena) pripada zemljama u kojima je anemija od umjerenog društvenog značaja (2).

Deficit željeza je zdravstveni problem i u industrijski razvijenim zemljama. U Velikoj Britaniji 21% adolescen-

tica ima deficit željeza. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) deficit željeza ima 15,9% djece dobi 1 do 2 godine, 5,3% djece od 3 do 4 godine, 10,5% ženskih osoba od 12 do 49 godina (2005.-2008.), te 16,1% trudnica (2003.-2006.). Američki Odjel za zdravstvo i ljudske usluge (Department of Health and Human Services) postavio je za cilj do 2020. godine smanjenje deficita željeza za 10%. Unatoč nižoj prevalenciji deficita željeza u zadnjem desetljeću, ostvarenje ovog cilja nije jednostavno, osobito u skupinama s povećanim rizikom: u prijevremeno rođene djece, djece s niskom porođajnom težinom za gestacijsku dob, djece u prve 2 godine života, adolescenata i u žena reproduktivne dobi (3).

Definicije

Sideropenija označava stanje u kojem ne postoji dovoljno željeza za održavanje normalnih fizioloških funkcija. Najsigurniji pokazatelj deficita željeza u organizmu je snižena koncentracija feritina u serumu, i to <12 mikrograma/L u djece do 5 godina i <15 mikrograma/L u osoba starijih od 5 godina, u odsustvu drugih stanja koja utječu na razinu feritina, posebice upale (4).

*Klinika za pedijatriju,
Klinički bolnički centar Rijeka
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Jelena Roganović
Klinika za pedijatriju,
Klinički bolnički centar Rijeka
51000 Rijeka, Istarska 43
E-mail: jelena.roganovic1@ri.t-com.hr

Anemija se definira kao koncentracija hemoglobina ispod dvije standardne devijacije od srednjih vrijednosti za zdrave osobe istog spola i dobi. Prema SZO donje vrijednosti koncentracije hemoglobina koje definiraju anemiju su: 11 g/dL za djecu od 6 mjeseci do 5 godina; 11.5 g/dL za djecu od 5 do 12 godina; 12 g/dL za djecu od 12 do 15 godina; 12 g/dL za žene u reproduktivnoj dobi i 11 g/dL za trudnice; 13 g/dL za muškarce iznad 15 godina.

SA u djece do 5 godina je definirana vrijednostima feritina <12 mikrograma/L i hemoglobina < 11 g/dL, ukoliko se ove laboratorijske vrijednosti ne mogu pripisati drugim uzrocima (5).

Osnove metabolizma željeza

Željezo je esencijalni nutrijent. Oko 75% željeza je vezano u hem proteinima - hemoglobinu i mioglobinu, ostatak u skladišnim proteinima - feritinu i hemosiderinu, a 3% u enzimskim sustavima (citokromi, citokrom oksidaze, peroksidaze, katalaze). Svega 1% željezo u organizmu ima važne uloge u prijenosu elektrona i staničnom disanju, proliferaciji i diferencijaciji stanica te regulaciji ekspresije gena. Ključan je element za odvijanje metabolizma svih tjelesnih stanica (6).

Hranom se unosi hem željezo (organsko, životinjskog podrijetla) i ne-hem željezo (anorgansko, biljnog podrijetla), a može imati trovalentni (Fe^{3+} , feri) i dvovalentni (Fe^{2+} , fero) oblik. Najveći dio željeza u hrani je u trovalentnom (feri) obliku. Apsorpcija željeza se odvija u proksimalnom dijelu tankog crijeva, pri čemu se apsorbira samo 10 do 20% od ukupno unesenog željeza. Hem i ne-hem željezo se transportira u enterocite različitim mehanizmima. Prijenos hema se odvija transportnim proteinom za hem I (HCP1) čiju ekspresiju stimuliraju hipoksija i deficit željeza. Anorgansko željezo se najprije na luminalnoj strani enterocita prevodi iz feri u fero oblik, uz pomoć enzima ferireduktaze ili duodenalnog enzima nalik citokromu B (DcytB) i u prisutnosti luminalnih reducirajućih tvari, kao askorbinske kiseline. Fero željezo se zatim veže za dvovalen-

tni transporter metalnih iona 1 (DMT1) i prenosi u citoplazmu enterocita. Daljnja sudbina željeza je istovjetna za hem i ne-hem oblik. Dio željeza se trenutno premješta u mitohondrije, dio se veže za apoferritin u feritin, a dio se veže za mobilferin i premješta do kontraluminalne strane enterocita te se kroz bazolateralnu membranu feroportinom 1 prenosi u krvotok. Aktivnost feroportina je usko povezana s hefestinom, feroksidazom koja fero željezo prevodi u feri oblik. Nadzor nad proteinima uključenim u apsorpciju željeza vrše kompleksni mehanizmi modulacije transkripcije, stabilizacije mRNA, translacije i preoblikovanja molekule proteina nakon translacije (7, 8).

Prijelazom željeza iz enterocita u krvotok ono postaje dostupno za ugradnju u različite spojeve. U plazmi se veže za apotransferin u transferin i dospijeva u sva tkiva. Najveći dio željeza se prenosi do koštane srži, gdje se u eritroidnim prekursorskim stanicama koristi za sintezu hema. Sintetizirani hem se spaja s globulinom, a četiri hemoglobinska lanca formiraju hemoglobin u kojem se kisik veže za fero oblik željeza i prenosi do svih tjelesnih stanica. Dio željeza se pohranjuje u jetri u obliku feritina i manjoj mjeri u obliku netopivog hemosiderina. Eritrociti žive oko 120 dana. Stari eritrociti se razgrađuju u monocitno-makrofagnom sustavu, prvenstveno slezene, pri čemu se oslobođeno željezo ponovo koristi za sintezu hema.

Glavni regulator održavanja homeostaze željeza u organizmu je hepcidin, peptidni hormon koji se sintetizira u jetri. Hepcidin je negativan regulator intestinalne apsorpcije željeza i oslobađanja željeza iz makrofaga. Apsorpciju željeza koči vezanjem za feroportin na membrani enterocita. Hepcidin se veže za feroportin i na površini makrofaga, izazivajući njegovu razgradnju, s posljedičnim smanjenjem oslobađanja uskladištenog željeza. Sinteza hepcidina je smanjena u stanjima hipoksije, deficita željeza, anemije, teške inefektivne eritropoeze, a pojačana u inflamaciji i infekciji. Upravo se djelovanjem hepcidina objašnjava nastanak hipoferemije i anemije u upalnim stanjima (9).

Etiologija deficita željeza

Zdravo terminsko novorođenče ima zalihe željeza od oko 75 mg/kg, koje su dovoljne za prvih 5 do 6 mjeseci života. Sljedeća stanja u perinatalnom razdoblju povećavaju rizik za deficit željeza u prvoj polovici prve godine života: anemija i nereguliran dijabetes majke u trudnoći, niska porođajna težina, prematuritet, primjena eritropoetina zbog anemije prematuriteta, rano podvezivanje pupkovi- ne, blizanačka trudnoća, sindrom međublizanačke transfuzije, fetomaternalna transfuzija i druga perinatalna krvarenja (7). Prematurna dojenčad imaju povećan rizik za deficit željeza zbog manjeg ukupnog volumena krvi na rođenju, povećanih gubitaka krvi češćim flebotomijama i slabom intestinalnom apsorpcijom željeza unatoč sniženim koncentracijama feritina (10).

Prehrana ima izuzetno važnu ulogu u nastanku deficita željeza u dojenčadi. Čimbenici rizika su: prehrana kravljim mlijekom, alergija na proteine kravljeg mlijeka s okultnim intestinalnim gubitkom krvi, mliječne formule koje nisu obogaćene željezom i nemliječna hrana siromašna željezom nakon 6 mjeseci života. Najznačajniji nutritivni čimbenik za nastanak deficita željeza je uvođenje kravljeg mlijeka u prehranu tijekom prve godine života. Nepovoljne socioekonomske prilike u obitelji su također udružene s većim rizikom za deficit željeza u malog djeteta (11).

Adolescencija je također razdoblje u kojem su povećane potrebe za željezom zbog naglog ubrzanja rasta s povećanjem volumena krvi i porastom mišićne mase. Posebne rizične skupine čine adolescentni s kroničnim bolestima, adolescenti uključeni u intenzivne sportske treninge, adolescentice s većim menstrualnim gubitkom krvi (>80 mL mjesečno) i one koje su pothranjene ili imaju poremećaj prehrane (12). Preuhranjenost je udružena s povećanim rizikom za deficit željeza u oba spola, ali je učestalost SA 3× veća u djevojčica. Etiologija anemije u adipoznih osoba nije potpuno razjašnjena, a vjerojatno je udružena s nekvalitetnom prehranom i povećanim potrebama za željezom u odnosu na tjelesnu težinu (13).

Normalna trudnoća je karakterizirana velikom prilagodbom hematološkog sustava fetoplacentarnim potrebama, koji između ostalog treba osigurati minerale i vitamine za fetalnu hematopoezu. Najveće potrebe za željezom su u drugom i trećem trimestru trudnoće kada fetus stvara 60% svojih rezervi željeza, a posljedica su povećanog volumena krvi i mase eritrocita trudnice te potreba fetusa. Volumen krvi trudnice se povećava za otprilike 36% i doseže maksimum u 34. tjednu gestacije. Volumen plazme se povećava za gotovo 50%, a masa eritrocita za 17% (14, 15). Laktacijska amenoreja u većine dojilja ne pridonosi deficitu željeza, obzirom da je gubitak željeza majčinih mlijekom puno manji od menstrualnog gubitka. Ipak, željezo je prisutno u relativno visokoj koncentraciji u mlijeku i kada su majčine rezerve male, što znači da je radi očuvanja ovih rezervi dojilji često potrebno dodatno željezo.

Na pojavu deficita željeza i SA u postpartalnom razdoblju presudan je utjecaj prepartalnih rezervi željeza, tijekom trudnoće i tijekom porođaja. Najveći rizik za SA imaju trudnice s prekomjernom tjelesnom težinom zbog većih gubitaka krvi u porodu i zbog rađanja djece velike porođajne težine. Povećan rizik za deficit željeza imaju žene koje su bile anemične tijekom trudnoće, žene koje su imale višestruke trudnoće, žene su dojile kraće od 6 mjeseci i žene koje žive u nepovoljnim socioekonomskim uvjetima.

U svim životnim razdobljima deficit željeza može biti posljedica neadekvatnog unosa željeza hranom. Prehrana treba sadržavati željezo u bioraspoloživom obliku u najmanje 2 dnevna obroka, jer se odjednom mogu apsorbirati male količine. Najbolji izvori željeza u hrani su meso, jetra i riba. Dobri izvori željeza su cjelovite žitarice, grahorice, lisnato povrće, jaja, prerađevine od žitarica, orašasti plodovi i sušeno voće. Pri tom se hem željezo prisutno u hrani animalnog podrijetla značajno bolje apsorbira od ne-hem željeza (10 do 20% prema 1 do 2%). Prema tome, vegetarijanci i osobe sklone drastičnim dijetama izloženi su povećanom riziku sideropenije. Važno je i međudjelovanje konzumiranih sastojaka hrane. Vitamin C značajno pojačava apsorpciju željeza (čak do četiri puta

apsorpciju željeza animalnog podrijetla). Vegetarijanska prehrana sadrži fitate i fosfate koji smanjuju apsorpciju željeza i do 50%. Tanati (u čaju i kavi), oksalati (u špinatu), kalcij (u mlijeku i mliječnim proizvodima) također reduciraju apsorpciju željeza. Manjak folne kiseline, vitamina A, vitamina B12, bakra i cinka, koji su potrebni za eritropoezu, mogu uzrokovati slabu iskoristivost željeza. I način pripreme i termičke obrade hrane te tip rezanja mesa utječu na bioraspoloživost željeza. Dugo kuhanje i jača termička obrada smanjuju dostupnu količinu željeza (16, 17).

Gubitak krvi je također uzrok sideropenije u svim razdobljima života. Jedan gram hemoglobina sadrži 3,47 mg željeza, što znači da gubitak 1 ml krvi (hemoglobin ~ 15 g/dL), dovodi do gubitka 0,5 mg željeza (18).

Najčešći uzrok deficita željeza uslijed kroničnog krvarenja je menorigija. Prosječni mjesečni menstrualni gubitak krvi iznosi 40 ml (~ 20 mg željeza), no 10% žena gubi više od 80 ml krvi po menstrualnom ciklusu. Drugo po učestalosti je krvarenje iz gastrointestinalnog trakta. U djece su najčešći uzroci krvarenja iz gornjeg probavnog trakta stres ulkusi, erozivni gastritis, zatim duodenalni ulkus, hijatalna hernija, ezofagitis i ezofagealni variksi. Uzroci krvarenja iz donjeg probavnog trakta su vrlo različiti, a uključuju infektivni kolitis, Mekelov divertikul, gastrointestinalnu alergiju i upalne bolesti crijeva. Defekti u koagulaciji mogu dovesti do krvarenja iz gastrointestinalnog trakta. Krvarenja iz drugih organskih sustava su vrlo rijetki uzroci sideropenije (recidivirajuće epistakse, hemoptize, plućna hemosideroza, mikrohematurija i makrohaturija). Infestacija parazitima, prvenstveno ankilostomom koja se pričvršćuje u stjenci tankog crijeva i hrani krvlju, može uzrokovati sideropeniju. Poremećena apsorpcija željeza najčešće je posljedica sindroma malapsorpcije ili rjeđe kirurških zahvata na probavnom traktu (7, 12).

Dijagnostički postupci

Koncentracija feritina u serumu je najpouzdaniji biokemijski pokazatelj opskrbljenosti organizma željezom. Snižena koncentracija feritina se pojavlju-

je kada su smanjene zalihe željeza, pri očuvanoj transportnoj frakciji (uredne vrijednosti serumskog željeza) i eritropoezi (uredne vrijednosti crvene krvne slike). Vrijednosti serumskog feritina <12 mikrograma/L u djece do 5 godina i <15 mikrograma/L u starijih od 5 godina označavaju ispražnjene zalihe željeza. Nedostatak ovog testa je utjecaj raznih patoloških stanja na vrijednosti feritina. Obzirom da je feritin reaktant akutne faze upale, hiperferitinemija je prisutna u inflamatornim stanjima, infekcijama i autoimunim bolestima. Vrijednosti feritina su povišene i u bolestima jetre, hipertireozu, dijabetesu tipa 2, metaboličkom sindromu i nekim zloćudnim bolestima. Snižene koncentracije feritina prisutne su u hipotireozu, manjku vitamina C i glutenskoj enteropatiji (19).

Određivanje koncentracije serumskog željeza kao izoliranog parametra ne daje potpune informacije o statusu željeza u organizmu, obzirom da je riječ samo o transportnoj frakciji željeza. Uz to, razina željeza u serumu varira tijekom dana i iz dana u dan u iste osobe. Treba se određivati ujutro (jutarnje vrijednosti su najviše) i prije obroka (jedan obrok koji sadrži veliku količinu željeza može normalizirati inače sniženu serumsku razinu željeza). U normalnim uvjetima, željezo je vezano za trećinu raspoloživih mjesta na transferinu, dok su preostale 2/3 transferina slobodne za vezivanje dodatnih količina željeza - nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC, engl. unsaturated iron binding capacity). Zbroj svih vezujućih mjesta za željezo na transferinu čini ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC, engl. total iron binding capacity). U stanjima deficita željeza povišeni su UIBC i TIBC. Postotak zasićenja transferina željezom (TSAT, engl. transferrin saturation) izračunava se dijeljenjem vrijednosti serumskog željeza sa serumskim TIBC. Dobivenu vrijednost treba zatim pomnožiti sa 100 (Formula: $TSAT = Fe/TIBC \times 100$). Normalno zasićenje transferina je od 25 do 45%. Vrijednosti TSAT <20% upućuju na deficit željeza (20).

U stanjima deficita željeza povišena je koncentracija protoporfirina u eritrocitima, posljedično poremećenoj sintezi hema u mitohondrijima i akumulaciji prekursora hema - protoporfirina. Nor-

malne vrijednosti eritrocitnog protoporfirina iznose 16-65 $\mu\text{g/mL}$. Također je povišena koncentracija topljivog serumskog transferinskog receptora (sTfR), proteolitičkog produkta cjelovitog transferinskog receptora koji kao monomer ekstracelularne domene cirkulira u krvi. Transferinski receptori su najviše izraženi u progenitorskim eritroidnim stanicama. Stoga koncentracija sTfR odražava ukupnu količinu transferinskih receptora u eritroidnim stanicama i pozitivno korelira s aktivnosti eritropoeze, a negativno s količinom željeza raspoloživom za eritropoezu. Normalna koncentracija sTfR iznosi 3,0-8,5 $\mu\text{g/mL}$ (21). Iako su eritrocitni protoporfirin i sTfR osjetljivi parametri, određivanje njihovih koncentracija nije dostupno u rutinskoj dijagnostici deficita željeza, posebice u uvjetima primarne zdravstvene zaštite.

Hipokromna mikrocitna anemija je kasna manifestacija deficita željeza. Karakterizirana je sniženom koncentracijom hemoglobina, normalnim brojem eritrocita, smanjenim volumenom eritrocita (MCV, engl. mean corpuscular volume) i smanjenom koncentracijom hemoglobina u eritocitu (MCHC, engl. mean corpuscular hemoglobin concentration). MCV ima veću dijagnostičku vrijednost od MCHC. Za brzu orijentaciju donja vrijednost MCV je 70 plus broj godina. U teškoj anemiji i broj eritrocita može biti snižen. Broj retikulocita obično je normalan ili umjereno snižen. Širina distribucije volumena eritrocita (RDW, engl. red cell distribution width) je indeks varijacije veličine eritrocita i u sideropeniji

je povišen. Stupanj pouzdanosti RDW za mjerenje anizocitoze iznosi 98%, a važno je naglasiti da povišen RDW prethodi poremećaju hemoglobina ili MCV (22). Suvremeni hematološki brojači određuju i sadržaj hemoglobina u retikulocitu (CHr, engl. reticulocyte hemoglobin content). Snižene vrijednosti ($\leq 27,5$ pg) su pouzdaniji pokazatelj deficita željeza od vrijednosti hemoglobina i zasićenosti transferina (23). Obrada anemije nije potpuna bez pregleda razmaza periferne krvi. Kvaliteta podataka dobivenih iz razmaza ovisi o pripremljenosti uzorka i sistematičnosti pretraživanja. Najbolje je područje gdje je razmaz najtanji, a eritrociti se ne preklapaju što omogućuje dobru procjenu njihove veličine i oblika. U SA je anizocitoza prva promjena vidljiva u krvnom razmazu, a s daljnjim pogoršanjem anemije pojavljuju se mikrocitoza, hipokromija i anulocitoza (7).

Zaključno, SA se razvija postepeno. Prva faza je latentna sideropenija, kada organizam iz svojih rezervi nadoknađuje početni manjak željeza; feritin je snižen, serumsko željezo normalno, a transferin povećan. Zatim slijedi manifestna sideropenija kada je serumsko željezo sniženo. Treća faza je SA koju karakterizira mikrocitna hipokromna anemija. Vrijednosti biokemijskih i hematoloških parametara u raznim stadijima deficita željeza prikazane su u Tablici 1.

U praksi se dijagnoza SA postavlja na osnovu dobro uzete anamneze i parametara krvne slike (mikrocitna hipokromna anemija). Izolirani nalaz snižene

koncentracije serumskog željeza nije indikacija za terapiju željezom, a pouzdani biokemijski parametri su relativno nedostupni u svakodnevnom ambulantnom radu. Stoga je u djece dobi od 6 mjeseci do 2 godine s blagom mikrocitnom anemijom najučinkovitija strategija tzv. terapijski test željezom. Test se izvodi davanjem elementarnog željeza u dozi od 3 do 6 mg/kg/dan (u jednoj ili dvije dnevne doze) kroz 4 tjedna. Porast koncentracije hemoglobina veći od 1 g/dL nakon 4 tjedna potvrđuje dijagnozu SA i supstitucijska terapija se nastavlja još nekoliko tjedana ili mjeseci do normalizacije krvne slike (24). Donje vrijednosti koncentracije hemoglobina i stupnjevanje anemije u odnosu na dob i spol prema SZO prikazane su u Tablici 2. Izostanak očekivanog porasta koncentracije hemoglobina indicira obradu. Najčešći razlozi za negativan terapijski test željezom su nesuradljivost roditelja, beta talasemija minor, sindrom malapsorpcije, anemija kroničnog infekta i okultno krvarenje.

U djece iznad 2 godine se prije terapijskog testa željezom preporuča učiniti kompletnu krvnu sliku s RDW, MCV i retikulocitima, razmaz periferne krvi i pregled stolice na okultno krvarenje. Ako su rezultati pretraga u skladu sa SA i nema intestinalnog gubitka krvi ili trovanja olovom, uvodi se terapija željezom, a daljnja obrada je potrebna samo ako izostane terapijski odgovor. Detaljnija inicijalna evaluacija je potrebna u djece s teškom anemijom (hemoglobin <70 g/dL), kompleksnom premorbidnom anamnezom i značajkama atipičnim za SA (7).

Tablica 1.
Laboratorijski parametri u raznim stadijima deficita željeza

Laboratorijski parametar	Stadij 1 (Latentna sideropenija)	Stadij 2 (Manifestna sideropenija)	Stadij 3 (Sideropenična anemija)
Feritin	↓	↓	↓
Serumsko željezo	N	↓	↓
Saturacija transferina	N	↓	↓
Eritrocitni protoporfirin	N	↓	↓
RDW	N	↑	↑
MCV	N	N	↓
Hemoglobin	N	N	↓

RDW = širina distribucije volumena eritrocita; MCV = srednji volumen eritrocita

Tablica 2.

Donje vrijednosti koncentracije hemoglobina i stupnjevi anemije u odnosu na dob i spol (Svjetska zdravstvena organizacija) (25)

Dob	Donja vrijednost koncentracije hemoglobina (g/dL)	Anemija		
		Blaga	Umjerena	Teška
6-59 mjeseci	110	100 - 109	70 - 99	< 70
5-11 godina	115	110 - 114	80 - 109	< 80
12-14 godina	120	110 - 119	80 - 109	< 80
Žene >15 godina (osim trudnica)	120	110 - 119	80 - 109	< 80
Trudnice	110	100 - 109	70 - 99	< 70
Muškarci >15 godina	130	110 - 129	80 - 109	< 80

Preporuke za prevenciju sideropenije

U terminske dojenčadi na prehrani majčinim mlijekom treba započeti s nadoknadom željeza u dobi od 4 mjeseca (žitarice obogaćene željezom), u dnevnoj dozi od 1 mg elementarnog željeza/kg tjelesne težine. Za rizične skupine dojenčadi nema općeprihvaćenih smjernica za prevenciju sideropenije. Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu ESPGHAN-CoN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition - Committee on Nutrition) ne preporuča rutinsko davanje željeza zdravoj dojenčadi normalne porođajne težine. Dojenčad na umjetnoj prehrani treba do 6 mjeseci

starosti biti hranjena formulama obogaćenim željezom (sadržaj željeza 4 do 8 mg/L). Dojenčad porođajne težine 2000-2500 grama treba primati nadoknadu željeza u dozi 1 do 2 mg elementarnog željeza /kg tjelesne težine/dan, počevši od 2 do 6 tjedana do 6 mjeseci života, bez obzira da li je donošena ili nedonošena. Dojenčad niske porođajne težine <2000 grama treba primati nadoknadu željeza u dozi 2 do 3 mg elementarnog željeza/kg tjelesne težine/dan (u obliku preparata željeza, specifične mliječne formule za nedonoščad ili obogaćenog humanog mlijeka), počevši od 2 do 6 tjedana života (od 2 do 4 tjedna u dojenčadi ekstremno niske porođajne težine). Maksimalna dnevna doza elementarnog željeza je 15 mg. Nadoknadu željeza treba odgoditi u

dojenčadi koja je primala multiple transfuzije krvi i ima visoke koncentracije feritina. Nadoknada željeza se nastavlja po otpustu iz bolnice, najmanje do 6 do 12 mjeseci života ovisno o prehrani. Bližanci, slično kao nedonoščad, imaju povećanu potrebu za željezom (27).

Od 6 mjeseci života, sva dojenčad treba primati dohranu koja sadrži željezo, uključujući meso. Kravlje mlijeko se ne preporuča prije navršenih 12 mjeseci života, kada je dnevni unos ograničen na 500 mL. I u kasnijim razdobljima djetinjstva je važno osigurati dnevni unos željeza koji odgovara nutritivnim potrebama. Preporučeni dnevni unos željeza prema dobi i spolu prikazan je u Tablici 3.

Skrining deficita željeza

Dobra anamneza prehrane je najvažnija metoda probira za detekciju deficita željeza u djece. U SAD se procjena rizika za sideropeniju putem kratke ankete o prehranbenim faktorima rizika preporuča u dobi od 4 mjeseca, 15 mjeseci, 18 mjeseci, 24 mjeseca, 30 mjeseci, 3 godine, a zatim jednom godišnje. Univerzalni laboratorijski skrining s određivanjem koncentraciji hemoglobina se preporuča svojoj dojenčadi u dobi od 9 do 12 mjeseci, uz procjenu faktora rizika udruženih s deficitom željeza i SA. Osim neadekvatne prehrane, faktori rizika uključuju nizak socioekonomski status, nedonošenost, nisku porođajnu težinu, izloženost olovu, retardaciju rasta. Djeca s povećanim rizikom za sideropeniju trebaju dodatni skrining u dobi od 15 do 18 mjeseci. Djeci s posebnim zdravstvenim

Tablica 3.

Preporučeni dnevni unos željeza prema dobi i spolu (28)

Dob	Preporučeni dnevni unos željeza (mg)	
	Muški spol	Ženski spol
0 - 6 mjeseci	0.27	0.27
7 - 12 mjeseci	11	11
1 - 3 godine	7	7
4 - 8 godina	10	10
9 - 13 godina	8	8
14 - 18 godina	11	15
19 - 50 godina	8	18
>51 godine	8	8
Trudnice	-	27
Dojilje <18 godina	-	10
Dojilje >19 godina	-	9

potrebama (kronične infekcije, upalna stanja, kronična gastrointestinalna disfunkcija) i neadekvatnom prehranom ponavlja se skrining u kasnijoj dobi, od druge do pete godine. Laboratorijske pretrage se rade ako je koncentracije hemoglobina <11 g/dL. U većini kliničkih stanja, najjednostavnije i najisplativije je određivanje kompletne krvne slike s MCV i RDW, uz mjerenje koncentracije serumskog feritina u djece sa značajnim rizikom za sideropeniju. Pri tom krvna slika učinjena tijekom infekta nije pouzdan pokazatelj stanja eritropoeze i ne treba služiti kao vodič za dijagnozu sideropenije i SA (7, 29).

Poremećaji uslijed deficita željeza

Željezo je neophodno za optimalno funkcioniranje različitih organskih sustava, stoga su simptomi i znaci deficita željeza heterogeni. Deficit željeza u trudnoći udružen je s češćim prijevremenim porodom, manjom tjelesnom težinom novorođenčeta, većim mortalitetom majke i novorođenčeta, te češćom anemijom djeteta do 4 mjeseca života (30, 31).

Željezo ima važnu ulogu u ranom strukturalnom i funkcionalnom razvoju mozga, budući da ga sadržavaju enzimi koji sudjeluju u replikaciji, mijelogenezi, energetskom metabolizmu i sintezi neurotransmitera uključujući norepinefrin, dopamin, serotonin, glutamat i gama-aminomaslačnu kiselinu. Deficit željeza u malog djeteta je udružen sa zaostajanjem u psihomotornom razvoju, oštećenjem kognitivnih funkcija i promjenama ponašanja (7, 32). Pri tom neurološke manifestacije mogu biti ireverzibilne, unatoč korekciji sideropenije (33). Respiratorne afektivne krize su češće u djece s deficitom željeza i posljedičnom disregulacijom autonomnog nervnog sustava, a obično nestaju nakon korekcije sideropenije (34). U starije djece, adolescenata i odraslih, neurološki poremećaji udruženi s deficitom željeza su reverzibilni, a najčešće uključuju deficit pažnje, smetnje koncentracije, otežano učenje i pamćenje te poremećaje spavanja (12, 35).

Željezo je od velikog značaja za normalan razvoj imunološkog sustava. Deficit željeza je udružen s poremećajem

humoralne i stanične imunosti te češćim bakterijskim i virusnim infekcijama. Makrofagi imaju smanjenu sposobnost fagocitoze. Značajno je smanjena baktericidna aktivnost u neutrofilima. U deficitu željeza je dokazan snižen apsolutni broj limfocita, snižen broj i smanjena sposobnost transformacije perifernih B limfocita, nedostatak perifernih T limfocita i atrofija timusa, oslabljena funkcija T limfocita, snižen broj i oštećena aktivnost NK stanica, te promjene u citokin-skoj mreži. Imunološki oporavak može biti dugotrajan (36, 37).

SA je hematološka manifestacija deficita željeza i najčešća bolest krvi u djece. Klinička slika se razvija postepeno. Simptomi i znakovi SA su često nespecifični, a mogu se podijeliti u tri skupine. Prvu skupinu čine simptomi i znaci smanjene oksigenacije tkiva: umor, slabost, nepodnošenje napora, bljedoća kože i sluznica. Drugu skupinu čine simptomi i znaci aktiviranih mehanizama adaptacije: tahikardija, palpitacije, ubrzano disanje, funkcionalni sistolički šum. Dugotrajan SA može iscrpiti kardiovaskularnu rezervu i dovesti do zaostajanja u rastu. U treću skupinu pripadaju simptomi i znaci deficita željeza: glavobolja, pika (sklonost jedenju nejestivih stvari), pagofagija (sklonost grickanju ili sisanju leda), krhki nokti, tanka kosa, stanjena sluznica jezika, stomatitis i angularni heilitis. Svi se navedeni simptomi i znaci povlače s adekvatnom supstitucijskom terapijom. Oralna primjena jednostavnih soli željeza (3 do 6 mg/kg elementarnog željeza/d u 2 ili 3 pojedinačne doze) je najčešće učinkovita u djece. Djetetu se tijekom uzimanja preparata željeza poboljšava apetit, što je dobra prilika da korekciju prehrane (7, 12).

NOVČANA POTPORA/*FUNDING*
Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/*ETHICAL APPROVAL*
Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/*CONFLICT OF INTEREST*

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev)* obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./*All authors have completed the Unified Competing*

Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Wikipedia. Iron deficiency. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Iron_deficiency. (Accessed on February 23, 2016).
2. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43894/1/9789241596657_eng.pdf. (Accessed on January 15, 2016).
3. Nutrition and Weight Status. NWS-21 Reduce iron deficiency among young children and females of childbearing age. Available at: <http://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/nutrition-and-weight-status/objectives#4952>. (Accessed on February 22, 2016).
4. World Health Organization. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization; 2011. Available at: http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin.pdf. (Accessed on February 23, 2016).
5. McDonagh MS, Blazina I, Dana T et al. Screening and routine supplementation for iron deficiency anemia: a systematic review. *Pediatrics*. 2015; 135 (4): 723-33.
6. Crljen V. Metabolizam željeza u organizmu. U: Čulić S, Nakić M, Aurer I. (ur.). Sideropenična anemija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006; 10-20.
7. Mahoney DH. Iron deficiency in infants and young children: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/iron-deficiency-in-infants-and-young-children-screening-prevention-clinical-manifestations-and-diagnosis>. (Accessed on February 28, 2016).
8. Camaschella C, Schrier SL. Regulation of iron balance. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/regulation-of-iron-balance>. (Accessed on January 12, 2016).
9. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011; 117 (17): 4425-33.
10. Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. *Pediatrics*. 2009; 123 (4): 1208-16.
11. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician*. 2007; 75 (5): 671-8.
12. Abrams SA. Iron requirements and iron deficiency in adolescents. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/iron-requirements-and-iron-deficiency-in-adolescents>. (Accessed on January 14, 2016).

13. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM et al. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics*. 2004; 114 (1): 104-8.
14. Rigby FB. Anemia and Thrombocytopenia in Pregnancy. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/261586>. (Accessed on January 14, 2016).
15. Lee AI, Okam MM. Anemia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010; 25 (2): 241-59.
16. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91 (5): 1461-7.
17. Hallberg L, Hulthén L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (5): 1147-60.
18. Harper JL. Iron Deficiency Anemia Clinical Presentation. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/202333>. (Accessed on February 24, 2016).
19. Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. In: Orkin SH, Fisher DE, Look T, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG, editors. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8th ed, Philadelphia: WB Saunders; 2015; 293.
20. Paruthi S. Transferrin Saturation. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/2087960>. (Accessed on February 25, 2016).
21. Harms K, Kaiser T. Beyond soluble transferrin receptor: old challenges and new horizons. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015; 29 (5): 799-810.
22. Sazawal S, Dhingra U, Dhingra P et al. Efficacy of red cell distribution width in identification of children aged 1-3 years with iron deficiency anemia against traditional hematological markers. *BMC Pediatr*. 2014; 14: 8.
23. Ullrich C, Wu A, Armsby C et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA*. 2005; 294 (8): 924-30.
24. Sandoval C, Jayabose S, Eden AN. Trends in diagnosis and management of iron deficiency during infancy and early childhood. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18 (6): 1423-38.
25. World Health Organization: Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity; 2011. Available at: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. (Accessed on February 22, 2016).
26. Domellöf M, Braegger C, Campoy C et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58 (1): 119-29.
27. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50 (1): 85-91.
28. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Iron. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington DC: National Academy Press; 2001; 290-393.
29. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010; 126 (5): 1040-50.
30. Chaparro CM. Setting the stage for child health and development: prevention of iron deficiency in early infancy. *J Nutr*. 2008; 138 (12): 2529-33.
31. Alwan NA, Cade JE, McArdle HJ, Greenwood DC, Hayes HE, Simpson NA. Maternal iron status in early pregnancy and birth outcomes: insights from the Baby's Vascular health and Iron in Pregnancy study. *Br J Nutr*. 2015; 113 (12): 1985-92.
32. Gordon N. Iron deficiency and the intellect. *Brain Dev*. 2003; 25 (1): 3-8.
33. Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr*. 2012; 160 (6): 1027-33.
34. Zehetner AA, Orr N, Buckmaster A et al. Iron supplementation for breath-holding attacks in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD008132.
35. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85 (3): 778-87.
36. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z et al. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J* 2005; 5 (7): 579-83.
37. Kumar V, Choudhry VP. Iron deficiency and infection. *Indian J Pediatr*. 2010; 77 (7): 789-93.

Summary

PREVENTION OF IRON DEFICIENCY

J. Roganović

Iron deficiency is the most common malnutrition worldwide, particularly affecting preschool-age children and pregnant women in developing countries. Iron is an essential nutrient necessary for optimal functioning of many organ systems. Iron deficiency anemia is a hematological manifestation of advanced-stage iron deficiency and the most common blood disease in children. Given the important role of iron on neurodevelopment and possible irreversible neurological sequelae of iron deficiency in young children, pediatricians have a great responsibility in the prevention, screening and treatment of children who are iron deficient. The paper presents the epidemiology and etiology of iron deficiency, sideropenia, conditions with an increased risk for iron deficiency, diagnostic approach, prevention strategy, and the consequences of iron deficiency in children. In most cases diagnosis, prevention and treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia may be well performed by a primary care pediatrician adhering to simple recommendations.

Descriptors: IRON DEFICIENCY, ANEMIA, PREVENTION, CHILD

Primljeno/Received: 18. 3. 2016.

Prihvaćeno/Accepted: 4. 4. 2016.